

Н.Д. Яранцева, А.И. Жебентяев

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКЦИЙ ОБРАЗОВАНИЯ ИОННЫХ АССОЦИАТОВ С АНИОННЫМИ ОРГАНИЧЕСКИМИ РЕАГЕНТАМИ В АНАЛИЗЕ 10-АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА

Витебский государственный
медицинский университет

В настоящей работе представлен обзор литературы, посвященный современным способам фотометрического анализа 10-алкилпроизводных фенотиазина при помощи реакций образования ионных ассоциатов с анионными органическими реагентами. Особое внимание уделяется экстракционно-фотометрическим способам определения производных фенотиазина с использованием сульфоталеиновых красителей и галогенпроизводных флуоресцеина, а также флуориметрическим методам с применением сульфородамина В.

Производные фенотиазина широко используются в медицине в качестве нейролептиков, антидепрессантов, антиаритмических и других средств. Они применяются в малых дозах и требуют для контроля качества высокочувствительных методов. Ведущее место в анализе 10-алкилпроизводных фенотиазина (ФНТ) занимают методики, основанные на образовании окрашенных катион-радикалов. Среди основных недостатков таких методов – невысокая чувствительность и невозможность проводить определение в присутствии восстановителей. Фотометрические реакции, сопровождающиеся образованием комплексов с переносом заряда, малочувствительны и неселективны. УФ-спектрофотометрия может быть использована лишь для анализа матриц относительно простого состава.

Гидрофобные катионы 10-алкилпроизводных фенотиазина могут образовывать ионные ассоциаты с анионами различных органических красителей. Об-

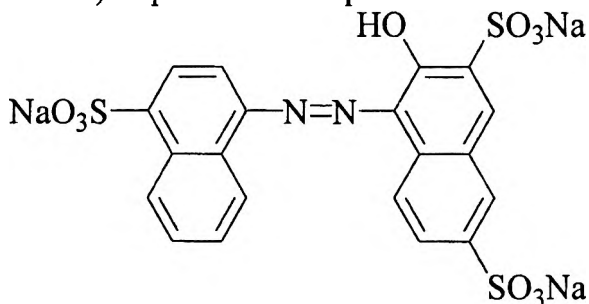
разующиеся соединения, как правило, мало растворимы в воде, но хорошо растворимы в органических растворителях, например, в хлороформе, бутаноле или бензоле, что может быть положено в основу методик экстракционно-фотометрического определения производных фенотиазина.

Азореагенты. Разработана унифицированная методика экстракционно-фотометрического определения азотсодержащих органических веществ (в том числе и производных фенотиазина) с помощью метилового оранжевого [1]. Образующиеся ионные ассоциаты экстрагируют хлороформом и далее реэкстрагируют краситель 1% раствором NH_3 . Содержание органического основания рассчитывают по количеству метилового оранжевого, реэкстрагированного в водную фазу.

Описаны методики экстракционно-фотометрического определения гидрохлоридов хлорпромазина, тиоридазина и трифторпромазина в таблетках, сиропах, эликсирах и инъекционных растворах, основанные на взаимодействии данных веществ с эриохромом сине-чёрным [25]. В качестве экстрагента используют хлороформ.

Авторами [31] разработана методика экстракционно-фотометрического определения хлорпромазина с помощью эриохромцианина R. Образующийся ионный ассоциат экстрагируют бутанолом. Молярный коэффициент поглощения ассоциата при 510 нм равен $4,9 \cdot 10^3$. Градуировочный график линеен в диапазоне 7,0 – 70 мкг/мл.

Предложена методика экстракционно-фотометрического определения производных фенотиазина, основанная на образовании при pH 2 экстрагируемых хлороформом окрашенных ионных пар ($\lambda_{\text{макс}} = 520 \text{ нм}$) с красителем амарантом:



Диапазон определяемых концентраций производных фенотиазина составляет 15 – 150 мкг [19].

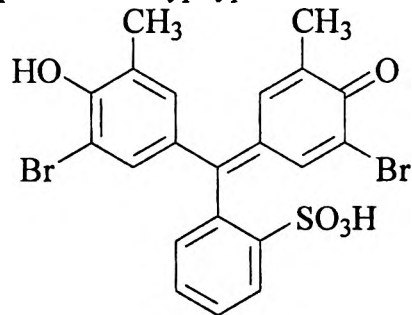
Сульфотфалеиновые реагенты. Первые методики экстракционно-фотометрического определения производных фенотиазина с помощью сульфотфалеиновых красителей появились ещё в 60-х годах прошлого века. Так, была показана [9] возможность использования некоторых красителей данной группы для экстракционно-фотометрического определения аминазина, выделенного из биологического материала. В качестве оптимального реагента был выбран бромтимоловый синий (БТС), причём только по той причине, что область рН взаимодействия данного сульфотфалеина с аминазином смещена по сравнению с другими красителями в более щелочную область и, следовательно, при дальнейшей экстракции красителя водным раствором щелочи оптическая плотность контрольного опыта будет наименьшей. В начале 1970-х годов было исследовано влияние рН на экстракцию ионных ассоциатов трифтазина с бромфеноловым синим (БФС) и метиловым оранжевым [8], но для дальнейшего изучения был оставлен только второй реагент.

Интерес к сульфотфалеиновым красителям, как к реагентам для экстракционно-фотометрического определения 10-алкилпроизводных фенотиазина, вновь возник в 1990-х годах, причём одни авторы предпочитали использовать галогенсодержащие сульфотфалеины: БФС [29], бромкрезоловый зелёный (БКЗ) [16, 21], бромпирогалловый красный [30], хлорфеноловый красный [27], другие – сульфотфалеины, не содержащие в молекуле атомов галогенов, например, пирокатехиновый фиолетовый [24, 22], крезоловый красный [28]. В качестве экстрагента обычно использовали хлороформ (смесь хлороформа с бутанолом 5:1 [24]), реже бензол [30]. Экстракты имеют жёлтую окраску. Границы определяемых концентраций составляют, например, для аминазина с помощью бромпирогаллового красного $5 - 50 \text{ млн}^{-1}$ [30], пирокатехинового фиолетового – 3,5 – 35 мкг/мл [24], БФС – 1 – 10 мкг/мл [30].

В работе [7] приведены результаты сравнительного исследования ионных ассоциатов аминазина с различными сульфотфалеиновыми красителями (бромтимоловый синий (БТС), бромфеноловый синий (БФС), бромкрезоловый зелёный (БКЗ), бромкрезоловый пурпурный (БКП), крезоловый красный, тимоловый синий, феноловый красный, ксиленоловый синий, пирокатехиновый фиолетовый). Галогенсодержащие СФК являются более чувствительными реагентами для экстракционно-фотометрического определения аминазина, чем сульфотфалеины, не содержащие в молекуле атомов галогенов, что можно объяснить их более высокой гидрофобностью и лучшей экстрагируемостью, как в свободном виде, так и в составе ионных ассоциатов. Определены оптимальные условия экстракции и изучены основные химико-аналитические свойства ионных ассоциатов аминазина с БТС, БФС, БКЗ и БКП.

Максимумы поглощения хлороформных экстрактов ассоциатов находятся в диапазоне 406 – 420 нм, что соответствует $\lambda_{\text{макс}}$ моноанионов СФК, ионизированных по сульфогруппе.

Чувствительность исследуемых фотометрических реакций производных фенотиазина и СФК находится в диапазоне – $(2,0 - 2,5) \cdot 10^4$. Оптимальным реагентом для экстракционно-фотометрического определения среди изученных СФК выбран бромкрезоловый пурпурный:



Влияние рН на оптическую плотность экстрактов ассоциатов аминазина, фторфеназина и трифтазина с СФК в слабнокислой и щелочной среде практически одинаково и зависит от pK_{a2} реагента. В сильноокислой среде влияние рН на оптическую экстрактов различно, что связано с различным влиянием рН на экстрагируемость самих ФНТ [5, 7, 10, 12].

Ассоциаты аминазина с СФК экстрагируются *n*-гексаном, бензолом, толуолом, хлороформом, дихлорметаном, тетрахлорметаном. В качестве экстрагента был выбран наиболее доступный и относительно малотоксичный хлороформ [7].

Исследовано влияние добавок этанола и сильных электролитов на экстракцию ассоциатов [7]. Добавление в водную фазу этанола не приводит к повышению чувствительности фотометрического определения производных фенотиазина с помощью СФК. Хлориды натрия и кальция незначительно влияют на оптическую плотность экстрактов исследуемых ассоциатов даже при концентрации 0,5 моль/л. В присутствии $AlCl_3$ она заметно уменьшается.

Порядок смешивания реагентов практически не влияет на оптическую плотность хлороформных экстрактов ассоциатов. Для получения максимальных и воспроизводимых значений оптической плотности достаточно проводить перемешивание фаз в течение 1 минуты. Оптическая плотность экстрактов остаётся постоянной в течение не менее 6 часов [7].

Экстрагируемость ассоциатов максимальна в случае БТС, что обусловлено наибольшей гидрофобностью данного реагента [5, 7]. Ассоциаты фторфеназина с другими СФК имеют меньшие значения степени однократной экстракции и коэффициента распределения, чем ассоциаты других исследованных в работе ФНТ [10, 12].

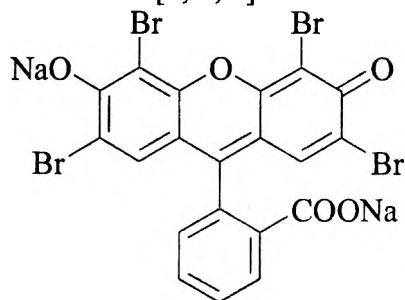
Оптимальная концентрация СФК для экстракционно-фотометрического определения ФНТ составляет $1,0 \cdot 10^{-4}$ М. Градуировочные графики линейны в диапазоне от $(1-3) \cdot 10^{-6}$ до $(60-70) \cdot 10^{-6}$ моль/л, предел обнаружения равен 1 – 2 нмоль ФНТ в пробе [5, 7, 10, 11, 12].

Методами изомолярных серий, насыщения, отношения наклонов и прямой линии установлено, что соотношение ФНТ и СФК в образующихся ассоциатах равно 1:1. Показано, что образование ассоциатов происходит, главным образом, в хлороформе, а не в водной фазе [5, 7, 10, 11, 12].

На основании результатов определения оптимальных условий экстракции и

изучения химико-аналитических свойств ассоциатов разработаны методики количественного определения аминазина в драже и в растворе для инъекций [7], дипразина в растворе для инъекций [11], трифтазина в драже и растворе для инъекций, фторфеназина в растворе для инъекций [10, 12]. Экстракцию ионных ассоциатов производных фенотиазина с бромкрезоловым пурпуром проводят из кислой среды хлороформом. Молярные коэффициенты поглощения при 410 нм для ассоциатов аминазина составляют $(2,40 \pm 0,05) \cdot 10^4$, для ассоциатов дипразина - $(2,59 \pm 0,08) \cdot 10^4$, для ассоциатов трифтазина - $(2,49 \pm 0,04) \cdot 10^4$, для ассоциатов фторфеназина - $(2,34 \pm 0,06) \cdot 10^4$.

Ксантеновые красители. Галогенпроизводные флуоресцеина, в частности, эозин, формула которого приведена ниже, используются для безэкстракционного определения аминазина и других производных фенотиазина [2, 3, 4].



При взаимодействии данных веществ с эозином (флоксином) в кислой среде образуются ионные ассоциаты, в состав которых входят однозарядные анионы красителей. Ассоциаты малорастворимы в воде, поэтому для предотвращения выпадения осадка проводят их «мицеллярную экстракцию» путём добавления к раствору поливинилового спирта. Градуировочный график линейен в диапазоне 1 – 12 мкг/мл аминазина [4].

Методики безэкстракционного фотометрического определения аминазина и других производных фенотиазина по реакции образования ионных ассоциатов с галогенпроизводными флуоресцеина просты в исполнении, но применимы в основном для анализа растворов.

В работе [13] приведены результаты изучения химико-аналитических свойств флуоресцирующих ассоциатов фторфена-

зина с галогенпроизводными флуоресцеина (эозин Н, флоксин А, эритрозин).

Максимумы светопоглощения ассоциатов ФНТ - ГПФ находятся в области 531 – 542 нм. Значения λ_{\max} не зависят от природы ФНТ и незначительно зависят от природы используемого реагента.

Установлено, что оптическая плотность и интенсивность флуоресценции экстрактов ассоциатов фторфеназина с ГПФ достигают максимальных величин в таком диапазоне pH, в котором одновременно хорошо экстрагируются хлороформом оба компонента, входящие в состав ассоциата.

Оптимальные концентрации ксантовых красителей для образования ассоциатов $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Градуировочные графики остаются линейными в диапазоне концентраций $(1 - 3) \cdot 10^{-6} - (80 - 200) \cdot 10^{-4}$ моль/л ФНТ в конечном объеме водной фазы. Предел обнаружения равен 1 – 2 нмоль ФНТ в пробе.

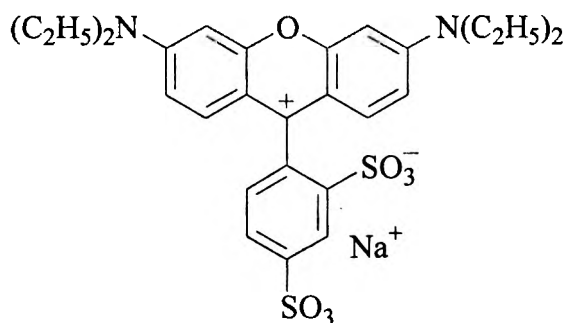
Значения молярных коэффициентов поглощения ассоциатов ФНТ – ГПФ составляют $(0,29 - 0,65) \cdot 10^4$. Эозин является оптимальным реагентом из группы ГПФ для экстракционно-фотометрического определения производных фенотиазина [13].

Для определения оптимальных условий экстракционно-флуориметрического определения трифтазина с ФЛА использован метод математического планирования эксперимента Бокса – Уилсона [6]. В качестве параметра оптимизации была выбрана интенсивность флуоресценции хлороформных экстрактов ассоциата, а факторами оптимизации: pH буферного раствора; объемная доля этанола в водной фазе; объем $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л раствора ФЛА. Выявлено, что оптимальными условиями в выбранном диапазоне исследуемых факторов являются: pH 4,5, 25% об. этанола и $2,0$ мл $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л раствора ФЛА в водной фазе.

Сульфородамин В (CP) – анионный органический реагент из группы родаминовых красителей.

Несмотря на ряд ценных химико-аналитических свойств: большой молярный коэффициент светопоглощения, интенсивная флуоресценция, существование

в виде аниона в широком интервале pH, сульфородамин В практически не используется в качестве реагента для определения органических соединений. В работе [14] сульфородамин В был предложен в качестве флуоресцирующего противоиона для экстракционно - флуориметрического и экстракционно - фотометрического определения аминазина и трифтазина в лекарственных формах. Максимумы светопоглощения ассоциатов ФНТ - CP находятся в области 553 – 557 нм. Влияние pH на оптическую плотность и интенсивность флуоресценции экстрактов ассоциатов производных ФНТ с CP обусловлено образованием неионизированной формы красителя при $\text{pH} < 2$, практически не экстрагирующейся хлороформом. Чувствительность разработанных методик в 2 раза выше, чем при использовании эозина, а предел обнаружения ($1 \cdot 10^{-8}$ моль/л) почти на порядок ниже [14].



Результаты сравнительного изучения ионных ассоциатов приведены ниже в виде таблиц на примере фторфеназина. Таблица 1 содержит данные по химико-аналитическим характеристикам ассоциатов фторфеназина с анионными органическими реагентами: значения λ_{\max} (нм) светопоглощения хлороформных экстрактов исследуемых ассоциатов, значения кажущихся молярных коэффициентов поглощения ассоциатов (ϵ_{\max}) и их удельных коэффициентов поглощения ($A_{1\text{см}}^{1\%}$), степени однократной экстракции и коэффициента распределения исследуемых ассоциатов.

Оптимальные условия экстракционно-фотометрического определения фторфеназина с помощью анионных органических красителей (pH и концентрация реагента) приведены в табл. 2. Кроме того,

в таблице 2 показаны области прямолинейной зависимости светопоглощения экстрактов от концентрации 10-алкилпроизводных фенотиазина при концентрации анионных органических красителей $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, а также значения коэффициентов Сендела (m_s), Коха и Коха-Дедица (C_k).

Исследовано влияние полярных органических растворителей (этанол, ацетон) на экстракцию хлороформом ионных ассоциатов аминазина, дипразина, фторфеназина, трифтазина с ксантеновыми и сульфопфталеиновыми реагентами [15]. В работе обсуждены возможные причины различного влияния полярных органических растворителей на экстракцию ассоциатов 10-алкилпроизводных фенотиазина с анионными органическими реагентами.

В основу методик фотометрического определения производных фенотиазина могут быть положены реакции образования тройных комплексов, содержащих наряду с молекулой производного фенотиазина и окрашенного органического реагента ещё и катион металла. Реакции комплексообразования могут проводиться в экстракционном варианте [22, 24], либо непосредственно в водной фазе [20]. В последнем случае для предотвращения выпадения осадка продукта реакции к раствору добавляют поверхностно-активное вещество.

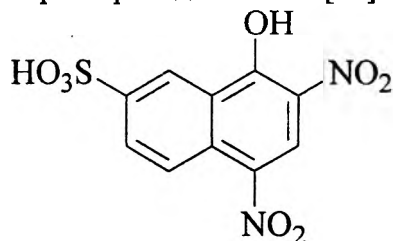
Исследовано взаимодействие ряда лекарственных веществ с ионами Pd^{2+} и анионами эозина, приводящее к образованию тройных комплексов [20]. Так, хлорпромазин образует комплекс, содержащий в своём составе один катион Pd^{2+} , две молекулы лекарственного вещества и один анион эозина. Кажущийся молярный коэффициент поглощения такого комплекса равен $5,7 \cdot 10^4$. Реакция проводится в водной среде (рН 4,3), для предотвращения образования осадка используют 0,5% раствор метилцеллюлозы. В качестве аналитического сигнала может быть использована как оптическая плотность растворов, так и интенсивность флуоресценции.

В работе [24] предложена методика экстракционно-фотометрического определения хлорпромазина, основанная на его

реакции с ионами олова (IV) и пирокатехиновым фиолетовым с образованием тройного комплекса (соотношение компонентов 2:1:2 в водной фазе и 2:1:4 – в органической), максимум поглощения которого находится при 580 нм. Образующийся комплекс количественно экстрагируется из водных растворов смесью хлороформа с бутанолом (5:1) или бутанолом. Область определяемых концентраций хлорпромазина составляет 2 – 20 мкг в 1 мл экстракта.

Разработана методика экстракционно-фотометрического определения хлорпромазина, основанная на образовании экстрагируемого циклогексаном тройного комплекса с ионами германия (IV) и пирокатехиновым фиолетовым с молярным соотношением компонентов 4:1:2 [22]. Зависимость оптической плотности экстрактов от концентрации хлорпромазина линейна в диапазоне 7 – 70 мкг/мл.

Реагенты других групп. Разработана методика определения тиоридазина, левомепромазина и перазина с помощью пикриновой и флавиановой кислоты, формула которой приведена ниже [32].



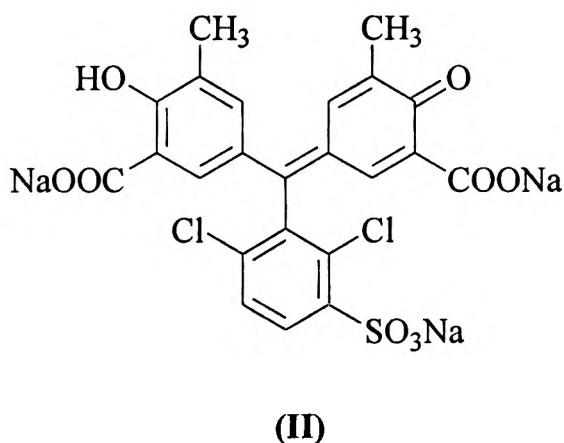
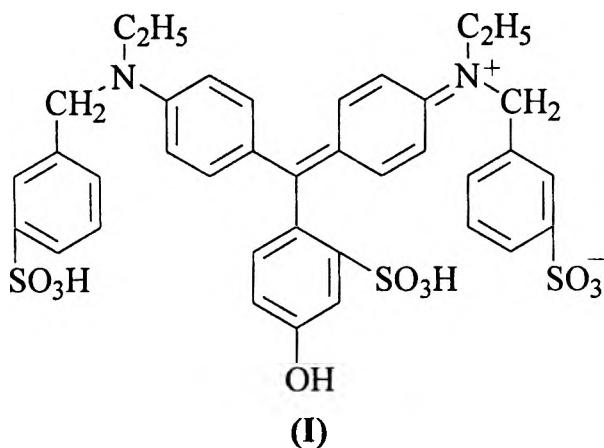
Продукт реакции экстрагируют бензолом. Области определяемых концентраций тиоридазина, левомепромазина и перазина с помощью флавиановой кислоты, соответственно, равны 5 – 20, 5 – 15 и 7 – 25 мкг/мл. Пикриновая кислота – менее чувствительный реагент (тиоридазин – 20 – 70, левомепромазин и перазин – 20 – 60 мкг/мл).

Предложена методика экстракционно-фотометрического определения различных антигистаминных лекарственных веществ, в том числе прометазина гидрохлорида и тримепразина тартрата, основанная на образовании при рН 5 растворимого в хлороформе ионного ассоциата с красителем прочным зелёным FCF (I) [26]. Аналогичный краситель бриллиантовый синий (отличается лишь отсутствием OH-

группы) использован для экстракционно-фотометрического определения прометазина, хлорпромазина, тиоридазина и трифлуперазина [18]. Диапазон определяемых концентраций для всех изученных производных фенотиазина составляет 1 – 10 мкг/мл.

В работе [17] в качестве реагента для экстракционно-фотометрического определения различных производных фенотиазина предложен хромазурол S (II). Экстракцию ионных ассоциатов проводят из кислой среды (рН 1,09) хлороформом. Молярные коэффициенты поглощения при 460 нм для ассоциатов, образованных раз-

личными производными фенотиазина, составляют $(1,07 - 2,12) \cdot 10^4$, предел обнаружения – 1 – 2 мкг/мл. Этот же краситель был использован авторами [23] для экстракционно-фотометрического определения некоторых психотропных лекарственных веществ. В случае левомепромазина гидромалеината и тиоридазина гидрохлорида образующиеся ассоциаты экстрагировали хлороформом при рН 4,0. Область определяемых содержаний для первого вещества составляет 4,4 – 44,5 мкг в 1 мл хлороформного экстракта, второго – 4,1 – 40,7 мкг/мл.



Выводы:

1. Рассмотрены современные способы фотометрического определения 10-алкилпроизводных фенотиазина при помощи реакций образования ионных ассоциатов с анионными органическими реагентами. В результате сравнительного исследования ионных ассоциатов 10-алкилпроизводных фенотиазина с сульфоталеиновыми и ксантоновыми реагентами установлены оптимальные условия экстракции, спектральные характеристики и состав ассоциатов.

2. Большинство описанных в литературе методик люминесцентного определения 10-алкилпроизводных фенотиазина основаны на химическом или фотохимическом окислении данных веществ. Возможным, но практически не используемым,

вариантом флуориметрического определения 10-алкилпроизводных фенотиазина является образование флуоресцирующих ассоциатов с анионными флуоресцирующими реагентами (эозин Н, флоксин А, эритрозин, сульфородамин В). Показана возможность флуориметрического определения микроколичеств аминазина и трифтазина в лекарственных препаратах с применением сульфородамина В.

Литература:

1. Вариант экстракционно-фотометрического метода определения азотсодержащих органических оснований / В.А. Карташов, В.А. Кнауб, Л.Е. Кудрикова, Е.Ю. Кузьмина // Фармация. – 1984. – Т. 33, N 4. – С. 37 – 40.
2. Жебентяев А.И. Спектрофотометрия производных фенотиазина в виде молекулярных комплексов с эозином // Хим. - фармацев. журн. - 1985. - Т. 19, N 1. - С. 111 - 113.
3. Жебентяев А.И., Арзамасцев А.П. Фотометрия азотсодержащих лекарственных веществ с применением кислотных красителей (обзор литературы) // Фармация. – 1993. – Т. 42, N 5. – С. 63 – 71.
4. Жебентяев А.И., Дуксина С.Г., Бубон Н.Т. Использование эозина для спектрофотометрического определения аминазина в лекарственных формах // Фармация. – 1984. – Т. 33, N 4. – С. 59 – 61.
5. Жебентяев А.И., Яранцева Н.Д. Определение производных фенотиазина с использованием сульфоталеиновых реагентов // Органические реагенты в аналитической химии: Тезисы докладов. 7 Всероссийской конференции, Саратов, 20-25 сент., 1999. – Саратов, 1999. – С. 175.
6. Жебентяев А.И., Яранцева Н.Д. Флуориметрическое определение трифтазина по реакции с флоксинном А // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. – 2001. – N 3. – С. 29 – 32.
7. Жебентяев А.И., Яранцева Н.Д. Экстракционно-фотометрическое исследование ассоциатов аминазина с сульфоталеиновыми красителями // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. - 1999, N 4. - С.9 – 12.
8. Малахова В.И. Об образовании и экстрагируемости соединений органических оснований с красителями (трифтазин – метиловый оранжевый) // Фармация. – 1970. – Т. 19, N 2. – С. 45 – 49.
9. Полевков Я.В., Конюшко В.С. Экстракционно-фотометрическое определение аминазина в биологических объектах // Сб. научных трудов ВГМИ. – Минск: Беларусь, 1968. – Вып. 12. – С. 455 – 458.
10. Свихнушина Е.В., Яранцева Н.Д. Способ экстракционно-фотометрического определения флюфеназина // Фундаментальные и клинические аспекты медицины и фармации. Тезисы докладов международной научной конференции «Студенческая медицинская наука XXI века». - Витебск, 1999. - С.64.
11. Яранцева Н.Д. Химико-аналитические характеристики ассоциата дипразина с бромкрезоловым пурпурным // Актуальные проблемы современной медицины. Материалы республиканской научной конференции. – Минск, 1998.- С. 109.
12. Яранцева Н.Д. Экстракционно-фотометрическое исследование химико-аналитических характеристик сульфоталеинов фторфеназина // Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека. Сборник научных трудов сотрудников Витебского государственного медицинского университета. Выпуск 1. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2002. – С.525 – 538.
13. Яранцева Н.Д., Жебентяев А.И. Исследование флуоресцирующих ассоциатов фторфеназина с галогенпроизводными флуоресцеина // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины и фармации. Тезисы докладов 55-ой научной сессии ВГМУ.- Витебск, 2000. – С. 185 – 186.
14. Яранцева Н.Д., Жебентяев А.И., Жерносек А.К. Фотометрическое и флуориметрическое определение аминазина и трифтазина с помощью сульфородамина В // Вестник ВГМУ. – 2003. –Т.2, N 1. – С.67 – 71.
15. Яранцева Н.Д., Жерносек А.К. Влияние полярных органических растворителей на экстракцию 10-алкилпроизводных фенотиазина с ксантеновыми и сульфоталеиновыми реагентами // Фундаментальные науки и достижения клинической медицины и фармации. Тезисы докладов 57-ой научной сессии ВГМУ. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2002. – С. 228 – 229.
16. Basaviah K., Krishnamurthy G. Extractive spectrophotometric determination of some phenothiazine derivatives in pharmaceutical preparations // Talanta. – 1998. – Vol. 46, N 4. – P. 665 – 670.

17. *Basaviah K., Manjunathaswamy J., Krishnamurthy G.* Use of extractive spectrophotometry and ion-pair formation with chromazurol S for the assay of some phenothiazine antipsychotic drugs in pharmaceutical formulations // *Chem. Anal.* – 1999. – N. 6. – P. 1049 – 1054.
18. *Bhongade S.L., Kasture A.V.* Extractive spectrophotometric determination of some phenothiazine derivatives in pharmaceutical preparations // *Talanta.* – 1993. – Vol. 40, N 10 – P. 1525 – 1528
19. *Bhongade S.L., Kasture A.V.* Spectrophotometric determination of phenothiazine derivatives // *Indian J. Pharm. Sci.* – 1993. – Vol. 55, n 4. – P. 151 – 154.
20. Determination of chlorpromazine, thiamine, lincomycin, ofloxacin and theophylline by ternary complex formation with eosin and palladium (II) / *Y. Fujita, I. Mori, K. Fujita et al.* // *Chem. Pharm. Bull.* - 1987. - Vol. 35, N 12. - P. 5004-5009.
21. *Khoi A.A.M.* Spectrophotometric promethazine determination using bromocresol green // *J. Pharm. Sci.* – 1983. – Vol. 72, N 6. – P. 704 – 705.
22. *Myszczyńska B., Puzanowska-Tarasiewicz H.* Wycorzystanie reakcji w układzie german (IV) - fiolet pirocatechinowy - chloropromazyna do ekstrakcyjno-spektrofotometrycznego oznaczania chloropromazyny // *Farm. Pol.* - 1989. - Vol. 45, N 2. - P. 87-91.
23. *Popelková-Malá Z., Malát M.* Extrakční spektrofotometrická stanovení ve farmaceutické analýze. III.) Extrakční spektrofotometrická stanovení vybraných psychofarmak // *Českoslov. Farm.* – 1985. – R. 34, Č. 10. – S. 422 – 424.
24. *Puzanowska-Tarasiewicz H., Myszczyńska B.* Zastosowanie fioletu pirocatechinowego i jonów cyny (IV) do ekstrakcyjno-spektrofotometrycznego oznaczania chloropromazyny // *Acta Polon. Pharm.* - 1989. – T. 45, N 4. - S. 311-317.
25. *Rangaswamy H.S., Yathirajan H.S., Nayak Anant N.* Spectrophotometric determination of phenothiazine derivatives // *Indian J. Pharm. Sci.* – 1983. – Vol. 45, N 3. – P. 126 – 128.
26. *Sastry C.S.P., Prasad T.A.S.R., Surayanarayana M.V.* Extraction-spectrophotometric determination of some antihistaminic agents with Fast Green FCF // *Microchim. Acta.* – 1990. – Vol. 1, N 1-2. – P. 107 – 112.
27. *Seetharamappa J., Shubha B.K., Nagaraja P.* Extractive spectrophotometric determination of phenothiazine drugs with chlorphenol red // *Indian J. Pharm. Sci.* – 1996. – Vol 58, N 6. – P. 258 – 261.
28. *Skaličan Z., Koblina Z., Halámek E.* Ion-associates of alkaloids and synthetic psychopharmaca with cresol red // *Anal. Lett.* – 1995. – Vol. 28, N 7. – P. 1223 – 1235.
29. Spectrophotometric determination of certain phenothiazines and their dosage forms using bromophenol blue / *M.M. El-Keniawy, M.A. Maistaka, S.M. El-Ashry, D.R. El-Wazzy* // *Anal. Lett.* - 1993. - Vol. 26, N 8. - P. 1669 - 1680.
30. *Starczewska B.* Application of bromopyrogallol red for the extractive-spectrophotometric determination of chlorpromazine // *J. Trace and Microprobe Techn.* – 1998. – Vol 16, N 2. – P. 151 – 155.
31. *Starczewska B., Karpinska I.* Application of Eriochrome Cyanine R to the extractive-spectrophotometric determination of chlorpromazine // *Anal. Lett.* - 1996. - Vol. 29, N 14. - P. 2475 - 2486.
32. *Tarasiewicz M., Kuzmicka L.* Extractive spectrophotometric determination of some phenothiazines drugs with picric and flavianic acid // *Anal. Lett.* - 1996. - Vol. 29, N 6. - P. 929 – 936.

N.D. Yarantseva, A.I. Zhebentiaev
Use of reactions of formation ionic associates with anionic organic reagents in the analysis 10-alkyl derivatives of phenothiazines.

In the present work the review of the literature devoted to modern ways of the photometric analysis 10-alkyl derivatives of phenothiazines by means of reactions of formation ionic associates with anionic organic reagents is submitted. The special attention is given extractive-photometric determination of phenothiazine derivatives with use sulphonephthaleine dyes and haloderivatives of fluoresceins, and also fluorimetric methods with application Sulforodamine B.

Таблица 1

**Химико-аналитические характеристики ассоциатов
фторфеназина с анионными органическими реагентами**

Реагент	$\lambda_{\text{макс}}, \text{нм}$	$\epsilon_{\text{макс}} \cdot 10^{-4}$	$A_{1\text{см}}^{1\%}$	R, %	lgD
БКП	407 - 412	2,34±0,06	459±12	87,0±0,6	0,82±0,02
БФС	413 - 418	2,01±0,05	394±10	86,8±1,4	0,82±0,05
БТС	415 - 419	2,09±0,02	410±4	91,7±0,3	1,06±0,02
БКЗ	417 - 421	1,99±0,03	390±6	84,6±0,6	0,74±0,02
ЭО	531 - 533	0,65±0,07	127±0,4	98,1±0,5	1,72±0,13
ФЛА	533 - 536	0,37±0,05	73±10	97,5±0,6	1,61±0,13
ЭР	539 - 542	0,29±0,03	57±6	97,0±0,4	1,51±0,08
СР	554 - 557	8,7±0,2	1800±40	96,9±1,7	1,5±0,2

Таблица 2

**Оптимальные условия и основные характеристики чувствительности
фотометрического определения фторфеназина
с анионными органическими реагентами**

Реагент	$\text{pH}_{\text{опт}}$	$C_{\text{опт}} \cdot 10^4, \text{моль/л}$	Область прямолинейной зависимости, мкг/мл	$m_s \cdot 10^2, \text{мкг/см}^2$	$C_k, \text{мкг/мл}$
БКП	2,5 – 5,0	≥ 1	0,5 – 35	2,2	1,09
БФС	1,9 – 4,5	≥ 1	0,6 – 35	2,5	1,27
БТС	2,3 – 6,5	≥ 1	1,0 – 35	2,4	1,22
БКЗ	2,1 – 5,0	≥ 1	0,6 – 35	2,6	1,28
ЭО	4,5 – 5,0	≥ 1	0,3 – 100	7,9	3,9
ФЛА	3,8 – 5,5	≥ 1	0,2 – 100	14	6,8
ЭР	4,2 – 5,8	≥ 1	0,5 – 100	19	8,8
СР	2,0 – 4,0	≥ 1	0,25 – 30	0,56	0,28